



TITLE:

Noninvasive assessment for acute allograft rejection in a rat lung transplantation model(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Takahashi, Ayuko

CITATION:

Takahashi, Ayuko. Noninvasive assessment for acute allograft rejection in a rat lung transplantation model. 京都大学, 2015, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2015-09-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r12958>

RIGHT:

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	高 橋 鮎 子
論文題目	Noninvasive assessment for acute allograft rejection in a rat lung transplantation model （ラット肺移植モデルにおける急性同種移植片拒絶反応の非侵襲的評価）		
（論文内容の要旨）			
<p>【背景】 肺移植後の合併症である、急性移植拒絶反応の迅速かつ早期診断は、治療の適切なタイミングを知ることにも有用なだけでなく、晩期障害の主な死因である慢性期の移植片拒絶の予測のためにも重要とされている。 現在までに多くの生化学的および免疫学的手法による、急性拒絶反応の診断方法について比較検討されているが確立しておらず、従来の気管支鏡下生検による病理組織診断が未だに確定診断となっている。しかし、肺移植後の患者のようなcompromised hostに、このような侵襲的な検査を行うことは合併症のリスクが高く、気管支鏡下肺生検をルーチン検査やモニタリングにするは、未だ議論の余地がある。その結果多くの術後の急性移植片拒絶反応は、症状や検査所見から臨床的に診断し、経験的治療が行われているのが実情である。強制オシレーション法（Forced oscillation technique：FOT）は非侵襲的な肺機能検査とし、既に小児に広く適応されているが、肺移植後の急性拒絶反応を検出できたとの臨床例も少数であるが報告もされている。しかしながらこれらの報告には病理診断での拒絶反応との進行度と相関が評価されていない。 本研究では非侵襲的評価方法であるFOTを用い、ラット肺移植後の急性拒絶反応における肺の機械的特性とその変化を知るとともに、 その変化が病理学的重症度と相関すると仮定し、肺の動的機械特性について比較検討した。</p>			
<p>【方法】 非手術群のBrown-Norway（BN）ラット（n＝6）、BNラットの左肺移植片を別のBNラットの左肺に移植した同種移植群（n＝6）とLewisラットに移植した同種異系群（n＝17）の3群を用いた。移植群は術後2、4、6日目のいずれかにランダムに測定日を振り分けた。全身麻酔後に気管切開を施行、気管チューブを留置し、ラットを安楽死させ開胸とした。右肺門部を一括にクランプし、左肺移植片のみの肺インピーダンス（Z_L）を、左片肺の定常一回換気量（3ml/ kg/ body weight）の振幅30%のFOT（0.5－19.625 Hz）を8秒間負荷して測定し、実数部（R_L）と虚数部（E_L）に分別し、周波数特性を解析。更に末梢肺換気不均一性を反映するE_{het}（E_{max}（E_L の最高値）- E_{low}（E_L at 0.5 Hz））を推定。測定後の肺は組織切片を作成、病理学的急性拒絶反応の進行度（A-grade）を確認、イメージから組織への細胞浸潤度を定量化したTissue fraction ratio（TF）を計測。</p>			
<p>【結果】 病理組織にて、同種異系群は全例で急性拒絶反応が確認され、各々のA-gradeに（A1、A2およびA3）。また非手術群と同種移植群には拒絶反応は認められなかった（A0）。E_{het}はTFの標準偏差（r²＝0.709）、更にはA-grade）との強い相関関係を示した（r_s＝0.964、p<0.0001）。</p>			
<p>【考察】 肺移植後の急性拒絶反応における肺の動的機械特性の変化は、急性拒絶反応の病理病期を反映し、進行度を予測できる可能性が示唆された。非侵襲的な FOT は 簡便かつ繰り返し測定が可能であり、 特に肺移植術後早期の急性拒絶反応の検出ならびにモニタリングに利用できる可能性があると考えられた。</p>			

（論文審査の結果の要旨）			
肺移植後の急性拒絶反応は、一般的に気管支鏡下肺生検による病理組織診断で確定診断がなされている。しかし、移植術後早期の生検は、気胸や出血などの重篤な合併症の可能性がある。そのため、重症例や生体肺移植では、確定診断を得ず経験的治療が行われていることが多い。急性拒絶反応は、主な晩期死因である慢性拒絶反応発症の危険因子であることが知られており、急性拒絶反応を的確に診断し治療することは長期予後改善のためにも重要である。本研究は肺移植後急性拒絶反応において、非侵襲的なForced oscillation technique（FOT）を用い測定した肺の機械的特性の変化は、急性拒絶反応を検出し病理病期を予測できるという仮説に基づきデザインされたものである。			
ラット左片肺移植後にFOTにて移植肺の肺機能特性を測定、組織切片から急性拒絶群の病理病期（A-grade）を評価、さらに病理組織イメージから末梢肺組織への細胞浸潤度を定量化したTissue fraction ratio (TF)を測定した結果、A-gradeはTFで定量化でき、急性拒絶群において末梢肺換気不均一性（E _{het} ）が各動物のTFのばらつき（r ² =0.709）および、A-gradeと非常に良い正の相関関係を示した（r _s =0.964）。			
上記の研究結果は、臨床肺移植症例において急性拒絶反応をFOTで検出できたとの報告と合致していた。これまでの報告では解明されなかった急性拒絶反応の病理病期とFOTのindexとの相関の解明に貢献し、今後の臨床現場において非侵襲的な急性拒絶反応の検出およびモニタリング方法の確立に寄与する可能性がある。			
したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。			
なお、本学位授与申請者は、平成 27 年 7 月 30 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			